

## **Special Instructions for Evidence Copy Box Identification**

---

**Documents in this patent application scanned prior to the scan date of this document may not have a box number present in the database. The documents are in the same box as this paper. If the patent application documents that do not have a box number are stored in more than one box, a copy of this form is placed in each box. Check the database box number for each copy of this form to identify all of the evidence copy box numbers for documents that do not have a box number.**

☒ **The documents stored in this box are original application papers scanned and endorsed by PACR and imported into IFW.**

☐ **The documents stored in this box were scanned into the IFW prototype for GAU 1634, 2827, or 2834.**

**Indexer, place an X in only one box above to indicate the documents placed in this box that were previously scanned in PACR or IFW and will not be scanned again.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

PCT

ANTRAG

Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird.

Vom Anmeldedatum auszufüllen

PCT/EP 00 / 04360

Internationales Aktenzeichen

16 MAY 2000

(16.05.2000)

Internationales Anmeldedatum

EUROPEAN PATENT C.

PCT INTERNATIONAL APPLICATION

Name des Anmeldedatums und "PCT International Application"

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts (falls gewünscht)  
(max. 12 Zeichen) P/Ar/I/2/99

## Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG:

Transdermales Therapeutisches System (TTS) Tolterodin enthaltend

## Feld Nr. II ANMELDER

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

SCHWARZ PHARMA AG  
Alfred-Nobel-Str. 10  
40789 Monheim  
Deutschland

☐ Diese Person ist gleichzeitig Erfinder

Telefonnr.:

02173/48-1104

Telefaxnr.:

02173/48-1064

Fernschreiber.:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten

☒ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

## Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

ARTH, Christoph  
Leinenweberweg 38  
40593 Düsseldorf  
Deutschland

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder

☒ Anmelder und Erfinder

☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten

☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

☒ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.

## Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER: ODER ZUSTELLANSCHRIFT

Die folgende Person wird hiermit bestellt/ist bestellt worden, um für den (die) Anmelder vor den zuständigen internationalen Behörden in folgender Eigenschaft zu handeln als:

☐ Anwalt

☒ gemeinsamer Vertreter

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

SCHWARZ PHARMA AG  
Alfred-Nobel-Str. 10  
40789 Monheim  
Deutschland

Telefonnr.:

02173/48-1104

Telefaxnr.:

02173/48-1064

Fernschreiber.:

☐ Zustellanschrift: Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und stattdessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben ist.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

CT/EP 00/04360

Blatt Nr. 2

## Fortsetzung von Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

MEESE, Claus  
Kreuzbergerstr. 50  
40789 Monheim  
Deutschland

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder☒ Anmelder und Erfinder☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

SCHACHT, Dietrich Wilhelm  
Brahmsstr. 2  
50935 Köln  
Deutschland

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder☒ Anmelder und Erfinder☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

WOLFF, Hans-Michael  
Richard-Wagner-Str. 2  
40789 Monheim  
Deutschland

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder☒ Anmelder und Erfinder☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder☐ Anmelder und Erfinder☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

☐ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsbogen angegeben.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## Feld Nr. V BESTIMMUNG VON STAATEN

Die folgenden Bestimmungen nach Regel 4.9 Absatz a werden hiermit vorgenommen (bitte die entsprechenden Kästchen ankreuzen: wenigstens ein Kästchen muß angekreuzt werden):

## Regionales Patent

- ☒ AP ARIPO-Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenia, LS Lesotho, MW Malawi, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swasiland, UG Uganda, ZW Simbabwe und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Harare-Protokolls und des PCT ist
- ☒ EA Eurasisches Patent: AM Armenien, AZ Aserbaidschan, BY Belarus, KG Kirgisistan, KZ Kasachstan, MD Republik Moldau, RU Russische Föderation, TJ Tadschikistan, TM Turkmenistan und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- ☒ EP Europäisches Patent: AT Österreich, BE Belgien, CH und LI Schweiz und Liechtenstein, CY Zypern, DE Deutschland, DK Dänemark, ES Spanien, FI Finnland, FR Frankreich, GB Vereinigtes Königreich, GR Griechenland, IE Irland, IT Italien, LU Luxemburg, MC Monaco, NL Niederlande, PT Portugal, SE Schweden und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Europäischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- ☒ OA OAPI-Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Zentralafrikanische Republik, CG Kongo, CI Côte d'Ivoire, CM Kamerun, GA Gabun, GN Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauretanien, NE Niger, SN Senegal, TD Tschad, TG Togo und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat der OAPI und des PCT ist (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben) .....

## Nationales Patent (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben):

- |  |  |
|--|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> AE Vereinigte Arabische Emirate      | <input checked="" type="checkbox"/> LR Liberia   |
| <input checked="" type="checkbox"/> AL Albanien                          | <input checked="" type="checkbox"/> LS Lesotho   |
| <input checked="" type="checkbox"/> AM Armenien                          | <input checked="" type="checkbox"/> LT Litauen   |
| <input checked="" type="checkbox"/> AT Österreich und Gebrauchsmuster    | <input checked="" type="checkbox"/> LU Luxemburg                                       |
| <input checked="" type="checkbox"/> AU Australien                        | <input checked="" type="checkbox"/> LV Lettland  |
| <input checked="" type="checkbox"/> AZ Aserbaidschan                     | <input checked="" type="checkbox"/> MD Republik Moldau                                 |
| <input checked="" type="checkbox"/> BA Bosnien-Herzegowina               | <input checked="" type="checkbox"/> MG Madagaskar                                      |
| <input checked="" type="checkbox"/> BB Barbados                          | <input checked="" type="checkbox"/> MK Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien |
| <input checked="" type="checkbox"/> BG Bulgarien                         | <input checked="" type="checkbox"/> MN Mongolei  |
| <input checked="" type="checkbox"/> BR Brasilien                         | <input checked="" type="checkbox"/> MW Malawi  |
| <input checked="" type="checkbox"/> BY Belarus                           | <input checked="" type="checkbox"/> MX Mexiko  |
| <input checked="" type="checkbox"/> CA Kanada                            | <input checked="" type="checkbox"/> NO Norwegen  |
| <input checked="" type="checkbox"/> CH und LI Schweiz und Liechtenstein  | <input checked="" type="checkbox"/> NZ Neuseeland                                      |
| <input checked="" type="checkbox"/> CN China                             | <input checked="" type="checkbox"/> PL Polen   |
| <input checked="" type="checkbox"/> CU Kuba                              | <input checked="" type="checkbox"/> PT Portugal  |
| <input checked="" type="checkbox"/> CZ Tschechische Republik             | <input checked="" type="checkbox"/> RO Rumänien  |
| <input checked="" type="checkbox"/> DE Deutschland                       | <input checked="" type="checkbox"/> RU Russische Föderation                            |
| <input checked="" type="checkbox"/> DK Dänemark und Gebrauchsmuster      | <input checked="" type="checkbox"/> SD Sudan   |
| <input checked="" type="checkbox"/> EE Estland                           | <input checked="" type="checkbox"/> SE Schweden  |
| <input checked="" type="checkbox"/> ES Spanien                           | <input checked="" type="checkbox"/> SG Singapur  |
| <input checked="" type="checkbox"/> FI Finnland und Gebrauchsmuster      | <input checked="" type="checkbox"/> SI Slowenien                                       |
| <input checked="" type="checkbox"/> GB Vereinigtes Königreich            | <input checked="" type="checkbox"/> SK Slowakei  |
| <input checked="" type="checkbox"/> GD Grenada                           | <input checked="" type="checkbox"/> SL Sierra Leone                                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> GE Georgien                          | <input checked="" type="checkbox"/> TJ Tadschikistan                                   |
| <input checked="" type="checkbox"/> GH Ghana                             | <input checked="" type="checkbox"/> TM Turkmenistan                                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> GM Gambia                            | <input checked="" type="checkbox"/> TR Türkei  |
| <input checked="" type="checkbox"/> HR Kroatien                          | <input checked="" type="checkbox"/> TT Trinidad und Tobago                             |
| <input checked="" type="checkbox"/> HU Ungarn                            | <input checked="" type="checkbox"/> UA Ukraine   |
| <input checked="" type="checkbox"/> ID Indonesien                        | <input checked="" type="checkbox"/> UG Uganda  |
| <input checked="" type="checkbox"/> IL Israel                            | <input checked="" type="checkbox"/> US Vereinigte Staaten von Amerika                  |
| <input checked="" type="checkbox"/> IN Indien                            | <input checked="" type="checkbox"/> UZ Usbekistan                                      |
| <input checked="" type="checkbox"/> IS Island                            | <input checked="" type="checkbox"/> VN Vietnam   |
| <input checked="" type="checkbox"/> JP Japan                             | <input checked="" type="checkbox"/> YU Jugoslawien                                     |
| <input checked="" type="checkbox"/> KE Kenia                             | <input checked="" type="checkbox"/> ZA Südafrika                                       |
| <input checked="" type="checkbox"/> KG Kirgisistan                       | <input checked="" type="checkbox"/> ZW Simbabwe  |
| <input checked="" type="checkbox"/> KP Demokratische Volksrepublik Korea |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> KR Republik Korea                    |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> KZ Kasachstan                        |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> LC Saint Lucia                       |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> LK Sri Lanka                         |  |

Kästchen für die Bestimmung von Staaten, die dem PCT nach der Veröffentlichung dieses Formblatts beigetreten sind:

- ☐ .....
- ☐ .....

Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen: Zusätzlich zu den oben genannten Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der im Zusatzfeld genannten Bestimmungen, die von dieser Erklärung ausgenommen sind. Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt. (Die Bestätigung einer Bestimmung erfolgt durch die Einreichung einer Mitteilung, in der diese Bestimmung angegeben wird, und die Zahlung der Bestimmungs- und der Bestätigungsgebühr. Die Bestätigung muß beim Anmeldeamt innerhalb der Frist von 15 Monaten eingehen.)

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



PCT/RO/10/04360

Feld Nr. VI PRIORITÄTSANSPRUCH		<input type="checkbox"/> Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben.		
Anmeldedatum der früheren Anmeldung (Tag/Monat/Jahr)	Aktenzeichen der früheren Anmeldung	Ist die frühere Anmeldung eine:		
		nationale Anmeldung: Staat	regionale Anmeldung: regionales Amt	internationale Anmeldung: Anmeldeamt
Zeile (1) 18. Mai 1999 (18.05.1999)	199.22.662.8	DE		
Zeile (2)				
Zeile (3)				

☐ Das Anmeldeamt wird ersucht, eine beglaubigte Abschrift der oben in der (den) Zeile(n) bezeichneten (früheren Anmeldung(en)) zu erstellen und dem internationalen Büro zu übermitteln (nur falls die frühere Anmeldung(en) bei dem Amt eingereicht worden ist(sind), das für die Zwecke dieser internationalen Anmeldung Anmeldeamt ist).

\* Falls es sich bei der früheren Anmeldung um eine ARIPO-Anmeldung handelt, so muß in dem Zusatzfeld mindestens ein Staat angegeben werden, der Mitgliedstaat der Pariser Verbandsübereinkunft zum Schutz des gewerblichen Eigentums ist und für den die frühere Anmeldung eingereicht wurde.

Feld Nr. VII INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE			
Wahl der internationalen Recherchenbehörde (ISA) (falls zwei oder mehr als zwei internationale Recherchenbehörden für die Ausführung der internationalen Recherche zuständig sind, geben Sie die von Ihnen gewählte Behörde an; der Zweibuchstaben-Code kann benutzt werden):		Antrag auf Nutzung der Ergebnisse einer früheren Recherche: Bezugnahme auf diese frühere Recherche (falls eine frühere Recherche bei der internationalen Recherchenbehörde beantragt oder von ihr durchgeführt worden ist):	
ISA /		Datum (Tag/Monat/Jahr)	Aktenzeichen
		Staat (oder regionales Amt)	

Feld Nr. VIII KONTROLLISTE: EINREICHUNGSSPRACHE	
Diese internationale Anmeldung enthält die folgende Anzahl von Blättern:	Dieser internationalen Anmeldung liegen die nachstehend angekreuzten Unterlagen bei:
Antrag : 4	1. <input checked="" type="checkbox"/> Blatt für die Gebührenberechnung
Beschreibung (ohne Sequenzprotokollteil) : 16	2. <input type="checkbox"/> Gesonderte unterzeichnete Vollmacht
Ansprüche : 2	3. <input type="checkbox"/> Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden):
Zusammenfassung : 1	4. <input type="checkbox"/> Begründung für das Fehlen einer Unterschrift
Zeichnungen : 1	5. <input type="checkbox"/> Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zeilennummer gekennzeichnet:
Sequenzprotokollteil der Beschreibung : 24	6. <input type="checkbox"/> Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache:
Blattzahl insgesamt :	7. <input type="checkbox"/> Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderem biologischen Material
	8. <input type="checkbox"/> Protokoll der Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenzen in computerisierter Form
	9. <input checked="" type="checkbox"/> Sonstige (einzeln auflisten): Prioritätsbeleg wird nachger

Abbildung der Zeichnungen, die mit der Zusammenfassung veröffentlicht werden soll (Nr.): Zeichnung 1 Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wird: deutsch

Feld Nr. IX UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS ODER DES ANWALTS

Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht eindeutig aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet.

SCHWARZ PHARMA AG

Anmelder/Erfinder:

*Günther Schacht*  
ppa. Hommerich i.V. Schacht

*Ch. Arth*  
D.W. Schacht

*Reinhold*  
C. Meese  
H.-M. Wolff

Monheim, den 15.05.2000

Vom Anmeldeamt auszufüllen	
1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung:	16 MAY 2000 (16.05.00)
3. Geänderter Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung:	<input checked="" type="checkbox"/> eingegangen:
4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT:	<input type="checkbox"/> nicht eingegangen:
5. Internationale Recherchenbehörde (falls zwei oder mehr zuständig sind): ISA /	6. <input type="checkbox"/> Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchegebühr aufgeschoben

Vom Internationalen Büro auszufüllen	
Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro:	

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN  
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

An:

SCHWARZ PHARMA AG  
Alfred-Nobel-Strasse 10  
D-40789 Monheim  
ALLEMAGNE

EINGANG  
PATENTWESEN  
23. März 2001

## PCT

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG  
DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN  
PRÜFUNGSBERICHTS  
(Regel 71.1 PCT)

Absendedatum  
(Tag/Monat/Jahr) 21.03.2001

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts

P/Ar/I/2/99

### WICHTIGE MITTEILUNG

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP00/04360

Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)  
16/05/2000

Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)  
18/05/1999

Anmelder

SCHWARZ PHARMA AG

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß ihm die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde hiermit den zu der internationalen Anmeldung erstellten internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen, übermittelt.
2. Eine Kopie des Berichts wird - gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen - dem Internationalen Büro zur Weiterleitung an alle ausgewählten Ämter übermittelt.
3. Auf Wunsch eines ausgewählten Amtes wird das Internationale Büro eine Übersetzung des Berichts (jedoch nicht der Anlagen) ins Englische anfertigen und diesem Amt übermitteln.

#### 4. ERINNERUNG

Zum Eintritt in die nationale Phase hat der Anmelder vor jedem ausgewählten Amt innerhalb von 30 Monaten ab dem Prioritätsdatum (oder in manchen Ämtern noch später) bestimmte Handlungen (Einreichung von Übersetzungen und Entrichtung nationaler Gebühren) vorzunehmen (Artikel 39 (1)) (siehe auch die durch das Internationale Büro im Formblatt PCT/IB/301 übermittelte Information).

Ist einem ausgewählten Amt eine Übersetzung der internationalen Anmeldung zu übermitteln, so muß diese Übersetzung auch Übersetzungen aller Anlagen zum internationalen vorläufigen Prüfungsbericht enthalten. Es ist Aufgabe des Anmelders, solche Übersetzungen anzufertigen und den betroffenen ausgewählten Ämtern direkt zuzuleiten.

Weitere Einzelheiten zu den maßgebenden Fristen und Erfordernissen der ausgewählten Ämter sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde



Europäisches Patentamt - P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas  
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl  
Fax: +31 70 340 - 3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Cardenas, C

Tel. +31 70 340-3370



**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

## PCT

### INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)



Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts P/Ar/I/2/99	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/04360	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 16/05/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 18/05/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K9/70		
Anmelder SCHWARZ PHARMA AG		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.  
☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☒ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags  25/11/2000	Datum der Fertigstellung dieses Berichts  21.03.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Bevollmächtigter Bediensteter  Boulois, D  Tel. Nr. +31 70 340 3878 

**BLANK (USPTO)**

# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/04360

## I. Grundlage des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

**Beschreibung, Seiten:**

1-16                      ursprüngliche Fassung

**Patentansprüche, Nr.:**

1-8                      ursprüngliche Fassung

**Zeichnungen, Blätter:**

1/1                      ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/04360

- ☐ Beschreibung,      Seiten:  
☐ Ansprüche,      Nr.:  
☐ Zeichnungen,      Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

*(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).*

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

## V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

### 1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-8
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1-8
	Nein: Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-8
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen  
siehe Beiblatt

## VI. Bestimmte angeführte Unterlagen

1. Bestimmte veröffentlichte Unterlagen (Regel 70.10)

und / oder

2. Nicht-schriftliche Offenbarungen (Regel 70.9)

siehe Beiblatt

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**Zu Punkt V**

Begründete Feststellung nach Regel 66.2(a)(ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Es wird auf dem folgenden Dokument verwiesen:

D1: WO-A-9803067 ( in der Anmeldung erwähnt )

2. Die vorliegende Anmeldung erfüllt das in Artikeln 33(2) und 33(3) PCT genannte Kriterium, weil der Gegenstand der Ansprüche 1-8 im Hinblick auf den stand der Technik neu, und auf einer erfinderischen Tätigkeit beruht .

2.1. Das Dokument D1 offenbart die transdermale Verwendung von Tolterodine, ohne eine technische Lehre zur Ausführung der transdermalen Applikation oder ein gerichtetes Ausführungsbeispiel zu enthalten ( siehe D1, Seite 5, Zeilen 17-29; Ansprüche 6,7, 14,15 ).

Es ergibt sich deshalb, daß der Gegenstand der Ansprüche 1-8 der vorliegende Anmeldung hinsichtlich D1 neu ist.

2.2. Dokument D1, das als nächstliegender Stand der Technik angesehen wird, offenbart die transdermale Verwendung von Tolterodine, von der sich der Gegenstand des Ansprüche 1 und 2 dadurch unterscheidet, daß D1 weder eine technische Lehre zur Ausführung der transdermalen Applikation, noch ein Ausführungsbeispiel gibt, und deshalb kein selbstklebende, schichtformige Matrixmasse enthaltendes transdermales therapeutisches System offenbart.

Die mit der vorliegenden Erfindung zu lösende Aufgabe kann somit darin gesehen werden, daß man ein einfach aufgebautes, gut hautverträgliches und über längere Lagerungs- und Applikationsdauer physikalisch und chemisch stabiles, gute Hafteigenschaften aufweisendes und gute Wirkstoffes freisetzendes transdermales therapeutisches System herstellen will.

Die in Ansprüche 1 oder 2 der vorliegenden Anmeldung vorgeschlagene Lösung kann als erfinderisch betrachtet werden (Artikel 33(3) PCT), weil der Fachmann die Auswahl

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

zwischen verschiedene transdermale Formen, zwischen verschiedene transdermalen therapeutischen Systemen ( Reservoirsystemen, selbstklebende Systeme ), sowie verschiedene selbstklebende adhäsive Polymere hatte, um die Aufgabe zu lösen. Die Lösung der vorliegenden Anmeldung war deshalb nicht naheliegend.

Dazu wurde die Aufgabe der vorliegenden Anmeldung in D1 keinesfalls erwähnt.

Deshalb muß die in Ansprüche 1 und 2 Lösung als erfinderisch betrachtet werden.

### **Zu Punkt VI**

Bestimmte angeführte Unterlagen

Bestimmte veröffentlichte Unterlagen (Regel 70.10)

Anmelde Nr. Patent Nr. (Tag/Monat/Jahr) (Tag/Monat/Jahr) (zu Recht beansprucht) (Tag/Monat/Jahr)	Veröffentlichungsdatum Anmeldedatum Prioritätsdatum
---	---

WO0012070 (E1)	9/3/2000	26/8/1999	27/8/1998
WO0012069 (E2)	9/3/2000	26/8/1999	11/11/1998

Die Dokumente E1 und E2 offenbaren transdermale therapeutische Systemen, die eine selbstklebende schichtförmige Matrixmasse aufweisen, die ein ammoniogruppenhaltige (Meth)acrylatcopolymer ( Eudragit RL (TM) ), ein Weichmacher ( sowie Propylene glycol ) und Tolterodine enthalten ( siehe E1, Seite 10, Tab. 1, Seite 16, Z. 11-30; siehe E2 , Seite 14, Z. 15 - S. 15, Z. 10 ). Diese Dokumente müssen in der regionalen Phase in Betracht genommen werden , weil sie besonders relevant sind für die Beurteilung der Neuheit der Ansprüche 1, 3 und 5 der vorliegenden Anmeldung.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/04360

**A. KLASSTIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
IPK 7 A61K9/70 A61K31/135

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, CHEM ABS Data

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	WO 00 12070 A (KREILGAARD BO ;HOECK ULLA (DK); KRISTENSEN HELLE (DK); ORUP JACOBS) 9. März 2000 (2000-03-09) Seite 10; Tabelle 1 Seite 16, Zeile 11 - Zeile 30	1,3,5
P,X	WO 00 12069 A (KREILGAARD BO ;HOECK ULLA (DK); KRISTENSEN HELLE (DK); ORUP JACOBS) 9. März 2000 (2000-03-09) Seite 14, Zeile 15 -Seite 15, Zeile 10	1,3,5
A	WO 98 03067 A (ABERG GUNNAR) 29. Januar 1998 (1998-01-29) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument  -/-	1-8

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C' zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

24. November 2000

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

05/12/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Boulois, D

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 199508 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A96, AN 1995-057300 XP002153780 &amp; JP 06 336434 A (DAIICHI PHARM CO LTD), 6. Dezember 1994 (1994-12-06) Zusammenfassung</p>	1-8

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/04360

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0012070 A	09-03-2000	AU 5891899 A	21-03-2000
		AU 5891999 A	21-03-2000
		EP 1039882 A	04-10-2000
		NO 20002977 A	09-06-2000
		WO 0012069 A	09-03-2000
WO 0012069 A	09-03-2000	AU 5891899 A	21-03-2000
		AU 5891999 A	21-03-2000
		EP 1039882 A	04-10-2000
		NO 20002977 A	09-06-2000
		WO 0012070 A	09-03-2000
		AU 1436600 A	29-05-2000
		WO 0027364 A	18-05-2000
WO 9803067 A	29-01-1998	AU 3725997 A	10-02-1998
		CA 2259012 A	29-01-1998
		EP 0924983 A	30-06-1999
JP 6336434 A	06-12-1994	KEINE	

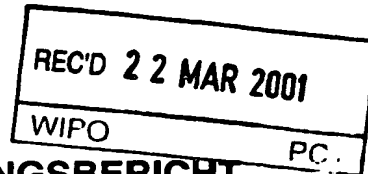
**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

## PCT

### INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)





Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts P/Ar/I/2/99	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/04360	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 16/05/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 18/05/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K9/70		
Anmelder SCHWARZ PHARMA AG		

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
  - ☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☒ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags  25/11/2000	Datum der Fertigstellung dieses Berichts  21.03.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:   Europäisches Patentamt - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Bevollmächtigter Bediensteter  Boulois, D  Tel. Nr. +31 70 340 3878 

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**I. Grundlage des Berichts**

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

**Beschreibung, Seiten:**

1-16                      ursprüngliche Fassung

**Patentansprüche, Nr.:**

1-8                      ursprüngliche Fassung

**Zeichnungen, Blätter:**

1/1                      ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/04360

- ☐ Beschreibung,      Seiten:  
☐ Ansprüche,      Nr.:  
☐ Zeichnungen,      Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

*(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).*

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

## V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

### 1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-8
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1-8
	Nein: Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-8
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen  
**siehe Beiblatt**

## VI. Bestimmte angeführte Unterlagen

1. Bestimmte veröffentlichte Unterlagen (Regel 70.10)

und / oder

2. Nicht-schriftliche Offenbarungen (Regel 70.9)

**siehe Beiblatt**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**Zu Punkt V**

Begründete Feststellung nach Regel 66.2(a)(ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Es wird auf dem folgenden Dokument verwiesen:

D1: WO-A-9803067 ( in der Anmeldung erwähnt )

2. Die vorliegende Anmeldung erfüllt das in Artikeln 33(2) und 33(3) PCT genannte Kriterium, weil der Gegenstand der Ansprüche 1-8 im Hinblick auf den stand der Technik neu, und auf einer erfinderischen Tätigkeit beruht .

2.1. Das Dokument D1 offenbart die transdermale Verwendung von Tolterodine, ohne eine technische Lehre zur Ausführung der transdermalen Applikation oder ein gerichtetes Ausführungsbeispiel zu enthalten ( siehe D1, Seite 5, Zeilen 17-29; Ansprüche 6,7, 14,15 ).

Es ergibt sich deshalb, daß der Gegenstand der Ansprüche 1-8 der vorliegende Anmeldung hinsichtlich D1 neu ist.

2.2. Dokument D1, das als nächstliegender Stand der Technik angesehen wird, offenbart die transdermale Verwendung von Tolterodine, von der sich der Gegenstand des Ansprüche 1 und 2 dadurch unterscheidet, daß D1 weder eine technische Lehre zur Ausführung der transdermalen Applikation, noch ein Ausführungsbeispiel gibt, und deshalb kein selbstklebende, schichtformige Matrixmasse enthaltendes transdermales therapeutisches System offenbart.

Die mit der vorliegenden Erfindung zu lösende Aufgabe kann somit darin gesehen werden, daß man ein einfach aufgebautes, gut hautverträgliches und über längere Lagerungs- und Applikationsdauer physikalisch und chemisch stabiles, gute Hafteigenschaften aufweisendes und gute Wirkstoffes freisetzendes transdermales therapeutisches System herstellen will.

Die in Ansprüche 1 oder 2 der vorliegenden Anmeldung vorgeschlagene Lösung kann als erfinderisch betrachtet werden (Artikel 33(3) PCT), weil der Fachmann die Auswahl

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

zwischen verschiedene transdermale Formen, zwischen verschiedene transdermalen therapeutischen Systemen ( Reservoirsystemen, selbstklebende Systeme ), sowie verschiedene selbstklebende adhäsive Polymere hatte, um die Aufgabe zu lösen. Die Lösung der vorliegenden Anmeldung war deshalb nicht naheliegend. Dazu wurde die Aufgabe der vorliegenden Anmeldung in D1 keinesfalls erwähnt.

Deshalb muß die in Ansprüche 1 und 2 Lösung als erfinderisch betrachtet werden.

### **Zu Punkt VI**

Bestimmte angeführte Unterlagen

Bestimmte veröffentlichte Unterlagen (Regel 70.10)

Anmelde Nr.  
Patent Nr.      Veröffentlichungsdatum  
(Tag/Monat/Jahr)      Anmeldedatum  
(Tag/Monat/Jahr)      Prioritätsdatum  
(zu Recht beansprucht)  
(Tag/Monat/Jahr)

WO0012070 (E1)	9/3/2000	26/8/1999	27/8/1998
WO0012069 (E2)	9/3/2000	26/8/1999	11/11/1998

Die Dokumente E1 und E2 offenbaren transdermale therapeutische Systemen, die eine selbstklebende schichtförmige Matrixmasse aufweisen, die ein ammoniogruppenhaltige (Meth)acrylatcopolymer ( Eudragit RL (TM) ), ein Weichmacher ( sowie Propylene glycol ) und Tolterodine enthalten ( siehe E1, Seite 10, Tab. 1, Seite 16, Z. 11-30; siehe E2 , Seite 14, Z. 15 - S. 15, Z. 10 ). Diese Dokumente müssen in der regionalen Phase in Betracht genommen werden , weil sie besonders relevant sind für die Beurteilung der Neuheit der Ansprüche 1, 3 und 5 der vorliegenden Anmeldung.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

DECLARATION

I, Dr A J Wickens, of 24 Honeypots Road, Mayford, Woking, Surrey, GU22 9QW, England, do hereby declare that I am fully conversant with the English and German languages and am a competent translator thereof and that to the best of my knowledge and belief the following is a true translation made by me into the English language of International Patent Application No. PCT/EP00/04360.

Signed this

11<sup>th</sup>

day of

September

2001

A. J. Wickens

10/009644

JG13 Rec'd PGH710 16 NOV 2001

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



**Translation**

PATENT COOPERATION TREATY

9

# PCT

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference P/AI/1/2/99	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP00/04360	International filing date (day/month/year) 16 May 2000 (16.05.00)	Priority date (day/month/year) 18 May 1999 (18.05.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 9/70, 31/135		
Applicant SCHWARZ PHARMA AG		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of \_\_\_\_\_ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☒ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 25 November 2000 (25.11.00)	Date of completion of this report 21 March 2001 (21.03.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

International application No.

## I. Basis of the report

☐ the international application as originally filed.

☒ the description, pages 1-16, as originally filed,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

☒ the claims, Nos. 1-8, as originally filed,  
Nos. \_\_\_\_\_, as amended under Article 19,  
Nos. \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_  
Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

☒ the drawings, sheets/fig 1/1 , as originally filed,  
 sheets/fig \_\_\_\_\_ , filed with the demand,  
 sheets/fig \_\_\_\_\_ , filed with the letter of \_\_\_\_\_  
 sheets/fig \_\_\_\_\_ , filed with the letter of \_\_\_\_\_

☐ the description, pages \_\_\_\_\_

☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_

☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

Form PCT/IPEA/409 (Box I) (January 1994)

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement****1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1-8	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-8	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-8	YES
	Claims		NO

**2. Citations and explanations**

1. Reference is made to the following document:

D1: WO-A-98/03067 (cited in the application).

2. The present application satisfies the criteria stipulated in PCT Article 33(2) and (3), since the subject matter of Claims 1-8 is novel and involves an inventive step in relation to the prior art.

2.1 Document D1 discloses the transdermal use of tolterodine, without providing technical teaching on how to carry out the transdermal application, or a specific embodiment (see D1, page 5, lines 17-29; Claims 6, 7, 14 and 15).

Consequently, the subject matter of Claims 1-8 of the present application is novel over D1.

2.2 Document D1, which is regarded as the closest prior art, discloses the transdermal use of tolterodine. The subject matter of Claims 1 and 2 differs therefrom in that D1 provides no technical teaching on how to carry out the transdermal application, or any embodiment, and therefore D1 does not disclose a

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

transdermal therapeutic system containing a self-adhesive, layered matrix material.

The present invention can therefore be considered to address the problem of developing a simple transdermal therapeutic system that is well-tolerated by the skin, is physically and chemically stable over longer storage and application periods, has good bonding properties and good active substance release.

The solution proposed in Claims 1 or 2 of the present application can be considered inventive (PCT Article 33(3)), since a person skilled in the art would have to choose between different transdermal forms, between different transdermal therapeutic systems (reservoir systems, self-adhesive systems) and different self-adhesive adhesive polymers in order to solve the problem of interest. The solution as per the present application was therefore non-obvious.

In addition, the problem addressed by the present application was not mentioned in D1.

The solution in Claims 1 and 2 must therefore be considered inventive.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.  
PCT/EP00/04360

## VI. Certain documents cited

### 1. Certain published documents (Rule 70.10)

Application No. Patent No.	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
WO0012070 (E1)	09 March 2000 (09.03.2000)	26 August 1999 (26.08.1999)	27 August 1998 (27.08.1998)
WO0012069 (E2)	09 March 2000 (09.03.2000)	26 August 1999 (26.08.1999)	11 November 1998 (11.11.1998)

### 2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

Kind of non-written disclosure	Date of non-written disclosure (day/month/year)	Date of written disclosure referring to non-written disclosure (day/month/year)
--------------------------------	--	---

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: Box VI.

Documents E1 and E2 disclose transdermal therapeutic systems that have a self-adhesive, layered matrix material containing a (meth)acrylate copolymer containing amino groups (Eudragit RL (TM)), a softener (as well as propyleneglycol) and tolterodine (see E1, page 10, Table 1; page 16, lines 11-30; see E2, page 14, line 15 to page 15, line 10). These documents must be taken into consideration in the regional phase, since they are particularly relevant to the assessment of novelty of Claims 1, 3 and 5 of the present application.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
23. November 2000 (23.11.2000)

PCT

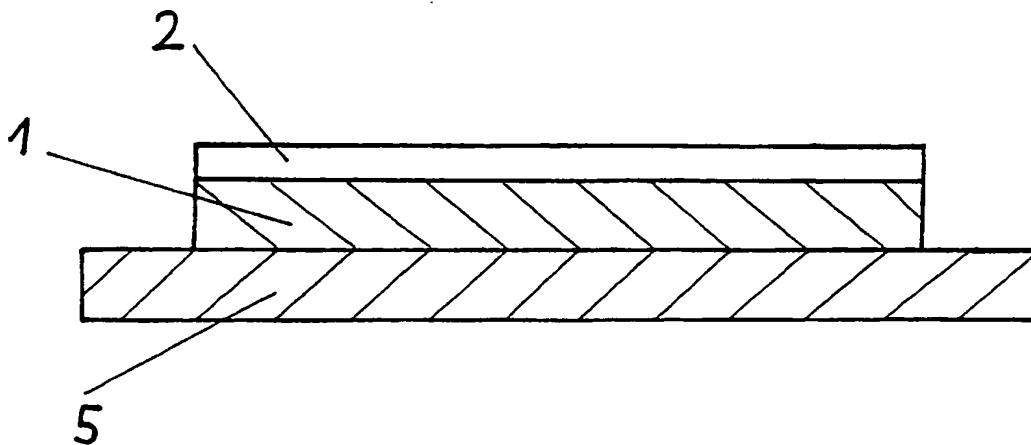
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 00/69421 A3**

- (51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 9/70, 31/135 (72) Erfinder; und  
(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): ARTH, Christoph [DE/DE]; Leinenweberweg 38, D-40593 Düsseldorf (DE). MEESE, Claus [DE/DE]; Kreuzbergerstrasse 50, D-40789 Monheim (DE). SCHACHT, Dietrich, Wilhelm [DE/DE]; Brahmstrasse 2, D-50935 Köln (DE). WOLFF, Hans-Michael [DE/DE]; Richard-Wagner-Strasse 2, D-40789 Monheim (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/04360
- (22) Internationales Anmeldedatum:  
16. Mai 2000 (16.05.2000)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:  
199 22 662.8 18. Mai 1999 (18.05.1999) DE
- (71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): SCHWARZ PHARMA AG [DE/DE]; Alfred-Nobel-Strasse 10, D-40789 Monheim (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AL, AM, AT, AT (Gebrauchsmuster), AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, DK (Gebrauchsmuster), EE, ES, FI, FI (Gebrauchsmuster), GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEM (TTS) CONTAINING TOLTERODINE

(54) Bezeichnung: TRANSDERMALES THERAPEUTISCHES SYSTEM (TTS) TOLTERODIN ENTHALTEND



(57) Abstract: The invention relates to a transdermal therapeutic system (TTS) for transcutaneously administering tolterodine over a period of several days and to a method for producing the same. The TTS contains a self-adhesive layer-shaped matrix material which contains a (meth)acrylate copolymer comprising ammonium groups. The TTS also contains at least one softener and up to 25 wt. % of tolterodine.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Transdermales Therapeutisches System (TTS) zur transcutanen Verabreichung von Tolterodin über mehrere Tage sowie ein Verfahren zu dessen Herstellung. Das TTS enthält eine selbstklebende schichtförmige Matrixmasse, die ein ammoniumgruppenhaltiges (Meth) acrylatcopolymer, mindestens einen Weichmacher und bis zu 25 Gew.-% Tolterodin enthält.

WO 00/69421 A3



PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT,  
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

**Veröffentlicht:**

— Mit internationalem Recherchenbericht.

**(84) Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen  
Recherchenberichts:**

22. März 2001

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 00/04360

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/70 A61K31/135

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 00 12070 A (KREILGAARD BO ;HOECK ULLA (DK); KRISTENSEN HELLE (DK); ORUP JACOBS) 9 March 2000 (2000-03-09) page 10; table 1 page 16, line 11 - line 30	1, 3, 5
P, X	WO 00 12069 A (KREILGAARD BO ;HOECK ULLA (DK); KRISTENSEN HELLE (DK); ORUP JACOBS) 9 March 2000 (2000-03-09) page 14, line 15 -page 15, line 10	1, 3, 5
A	WO 98 03067 A (ABERG GUNNAR) 29 January 1998 (1998-01-29) cited in the application the whole document	1-8

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 November 2000

Date of mailing of the international search report

05/12/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Boulois, D

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Interr. nat Application No

PCT/EP 00/04360

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>           DATABASE WPI            Section Ch, Week 199508            Derwent Publications Ltd., London, GB;            Class A96, AN 1995-057300            XP002153780            &amp; JP 06 336434 A (DAIICHI PHARM CO LTD),            6 December 1994 (1994-12-06)            abstract            -----         </p>	1-8



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern. Application No

PCT/EP 00/04360

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0012070 A	09-03-2000	AU 5891899 A AU 5891999 A EP 1039882 A NO 20002977 A WO 0012069 A	21-03-2000 21-03-2000 04-10-2000 09-06-2000 09-03-2000
WO 0012069 A	09-03-2000	AU 5891899 A AU 5891999 A EP 1039882 A NO 20002977 A WO 0012070 A AU 1436600 A WO 0027364 A	21-03-2000 21-03-2000 04-10-2000 09-06-2000 09-03-2000 29-05-2000 18-05-2000
WO 9803067 A	29-01-1998	AU 3725997 A CA 2259012 A EP 0924983 A	10-02-1998 29-01-1998 30-06-1999
JP 6336434 A	06-12-1994	NONE	

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Intern iales Aktenzeichen

PCT/EP 00/04360

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 A61K9/70 A61K31/135

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	WO 00 12070 A (KREILGAARD BO ;HOECK ULLA (DK); KRISTENSEN HELLE (DK); ORUP JACOBS) 9. März 2000 (2000-03-09) Seite 10; Tabelle 1 Seite 16, Zeile 11 - Zeile 30 ---	1,3,5
P,X	WO 00 12069 A (KREILGAARD BO ;HOECK ULLA (DK); KRISTENSEN HELLE (DK); ORUP JACOBS) 9. März 2000 (2000-03-09) Seite 14, Zeile 15 -Seite 15, Zeile 10 ---	1,3,5
A	WO 98 03067 A (ABERG GUNNAR) 29. Januar 1998 (1998-01-29) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument --- -/--	1-8

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*g\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

24. November 2000

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

05/12/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Boulois, D

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
A	<p> DATABASE WPI  Section Ch, Week 199508  Derwent Publications Ltd., London, GB;  Class A96, AN 1995-057300  XP002153780  &amp; JP 06 336434 A (DAIICHI PHARM CO LTD),  6. Dezember 1994 (1994-12-06)  Zusammenfassung  ----- </p>	1-8

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/04360

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0012070 A	09-03-2000	AU 5891899 A	21-03-2000
		AU 5891999 A	21-03-2000
		EP 1039882 A	04-10-2000
		NO 20002977 A	09-06-2000
		WO 0012069 A	09-03-2000
WO 0012069 A	09-03-2000	AU 5891899 A	21-03-2000
		AU 5891999 A	21-03-2000
		EP 1039882 A	04-10-2000
		NO 20002977 A	09-06-2000
		WO 0012070 A	09-03-2000
		AU 1436600 A	29-05-2000
		WO 0027364 A	18-05-2000
WO 9803067 A	29-01-1998	AU 3725997 A	10-02-1998
		CA 2259012 A	29-01-1998
		EP 0924983 A	30-06-1999
JP 6336434 A	06-12-1994	KEINE	

**THIS PAGE BLANK (USPTO,**

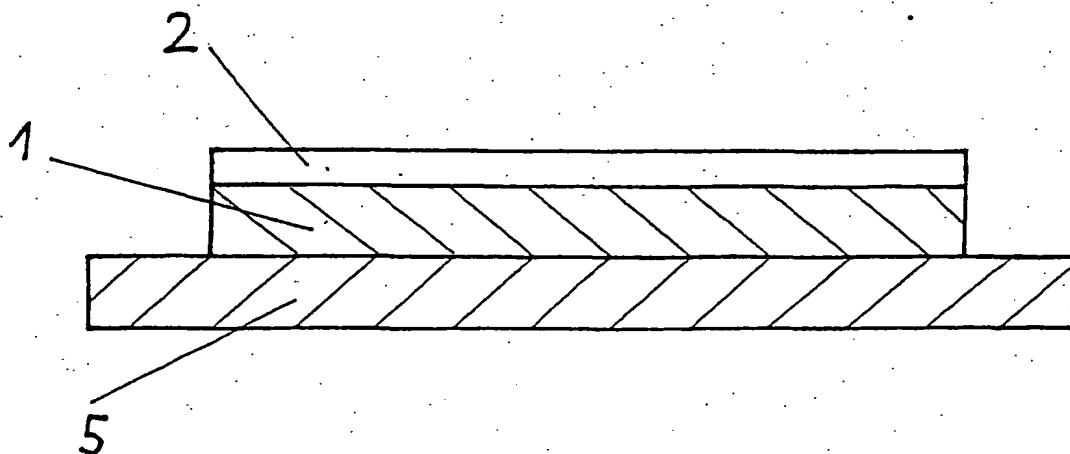
PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>7</sup> : A61K 9/70, 31/135	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/69421 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 23. November 2000 (23.11.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/04360 (22) Internationales Anmeldedatum: 16. Mai 2000 (16.05.00) (30) Prioritätsdaten: 199 22 662.8 18. Mai 1999 (18.05.99) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHWARZ PHARMA AG [DE/DE]; Alfred-Nobel-Strasse 10, D-40789 Monheim (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ARTH, Christoph [DE/DE]; Leinenweberweg 38, D-40593 Düsseldorf (DE). MEESE, Claus [DE/DE]; Kreuzbergerstrasse 50, D-40789 Monheim (DE). SCHACHT, Dietrich, Wilhelm [DE/DE]; Brahmsstrasse 2, D-50935 Köln (DE). WOLFF, Hans-Michael [DE/DE]; Richard-Wagner-Strasse 2, D-40789 Monheim (DE). (74) Gemeinsamer Vertreter: SCHWARZ PHARMA AG; Al- fred-Nobel-Strasse 10, D-40789 Monheim (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AT (Ge- brauchsmuster), AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, DK (Gebrauchsmuster), EE, ES, FI, FI (Gebrauchsmuster), GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  Veröffentlicht Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.	

(54) Title: TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEM (TTS) CONTAINING TOLTERODINE

(54) Bezeichnung: TRANSDERMALES THERAPEUTISCHES SYSTEM (TTS) TOLTERODIN ENTHALTEND



## (57) Abstract

The invention relates to a transdermal therapeutic system (TTS) for transcutaneously administering tolterodine over a period of several days and to a method for producing the same. The TTS contains a self-adhesive layer-shaped matrix material which contains a (meth)acrylate copolymer comprising ammonium groups. The TTS also contains at least one softener and up to 25 wt. % of tolterodine.

## (57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft ein Transdermales Therapeutisches System (TTS) zur transcutanen Verabreichung von Tolterodin über mehrere Tage sowie ein Verfahren zu dessen Herstellung. Das TTS enthält eine selbstklebende schichtförmige Matrixmasse, die ein ammoniumgruppenhaltiges (Meth) acrylatcopolymer, mindestens einen Weichmacher und bis zu 25 Gew.-% Tolterodin enthält.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



Transdermales Therapeutisches System (TTS) Tolterodin enthaltend5 Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Transdermales Therapeutisches System (TTS) zur transcutanen Verabreichung von Tolterodin über mehrere Tage sowie Verfahren zu seiner Herstellung.

Die Bioverfügbarkeit von oral verabreichten Wirkstoffen ist oft unbefriedigend. Die intravenöse Verabreichung von Wirkstoffen ist für die Patienten häufig unangenehm und unbefriedigend. Die hepatische Metabolisierung vieler Wirkstoffe kann bei der ersten Leberpassage zu unerwünschten Konzentrationsverhältnissen, toxischen Nebenprodukten und zur Verminderung der Wirkung oder gar zum Wirkverlust führen. Gegenüber oraler Verabreichung besitzt die transdermale Gabe von Wirkstoffen verschiedene Vorteile. Die Wirkstoffzufuhr läßt sich über einen längeren Zeitraum besser steuern, wodurch hohe Blutspiegelschwankungen vermieden werden. Zudem kann die erforderliche therapeutisch wirksame Dosis meist deutlich verringert werden. Außerdem wird ein Pflaster vom Patienten oft mehr bevorzugt als täglich einmal oder mehrfach einzunehmende Tabletten.

In der Vergangenheit wurde zur Überwindung der vorgenannten Nachteile der nicht-transdermalen Gabe von Wirkstoffen durch eine Vielzahl von Transdermalen Therapeutischen Systemen (TTS) mit unterschiedlichem Aufbau für verschiedene Wirkstoffe zur Therapie unterschiedlicher Erkrankungen Rechnung getragen.

So beschreiben die nachfolgend genannten technischen Dokumente für eine breite Vielfalt systemisch oder lokal reagierender Wirkstoffe deren parenterale Verabreichung entweder auf Basis dosis-kontrollierender oder allgemein freisetzender Systeme. Beispielhaft sind dies U.S. P. (U.S.-Patentnummern)

3,598,122 A; 3,598,123 A; 3,731,683 A; 3,797,494 A; 4,031,894 A; 4,201,211 A;  
4,286,592 A; 4,314,557 A; 4,379,454 A; 4,435,180 A; 4,559,222 A; 4,568,343 A;

4,573,995 A; 4,588,580 A; 4,645,502 A; 4,702,282 A; 4,788,062 A; 4,816,258 A;  
4,849,226 A; 4,908,027 A; 4,943,435 A und 5,004,610 A.

In den späten sechziger Jahren dieses Jahrhunderts war ursprünglich theoretisch ange-  
5 nommen worden, daß jeder Wirkstoff mit kurzer Halbwertszeit aber hoher Wirksamkeit  
und guter Hautdurchgängigkeit für eine sichere und effektive Verabreichung mittels eines  
TTS geeignet sei. Diese anfänglichen Erwartungen hinsichtlich der Möglichkeiten der  
transdermalen Verabreichung von Wirkstoffen mittels TTS konnten jedoch nicht erfüllt  
werden. Dies findet seine Begründung hauptsächlich darin, daß die Haut von Natur aus  
10 mit einer unüberschaubaren Vielfalt von Eigenschaften ausgestattet ist, um ihre Funktion  
als intakte Barriere gegenüber dem Eindringen von nicht-körpereigenen Substanzen in  
den Körper aufrecht zu erhalten. (Siehe hierzu: Transdermal Drug Delivery: Problems  
and Possibilities, B.M. Knepp et al., CRC Critical Review and Therapeutic Drug Carrier  
Systems, Vol. 4, Issue 1 (1987)).

15 Daher steht die transdermale Verabreichung nur für diejenigen wenigen Wirkstoffe zur  
Verfügung, die eine geeignete Kombination von vielen günstigen Charakteristika  
aufweisen. Für einen bestimmten Wirkstoff sind diese geforderten Charakteristika, die  
die sichere und effektive transdermale Verabreichung gewährleisten sollen, jedoch nicht  
20 vorhersagbar.

Die an einen für die transdermale Verabreichung geeigneten Wirkstoff zu stellenden  
Anforderungen sind:

- 25 - Hautdurchgängigkeit,  
- keine Beeinträchtigung des Klebevermögens des Pflasters durch den Wirkstoff,  
- Vermeidung von Hautirritationen,  
- Vermeidung von allergischen Reaktionen,  
- günstige pharmakokinetische Eigenschaften,  
30 - günstige pharmakodynamische Eigenschaften,  
- ein relativ weites therapeutisches Fenster,  
- Metabolismuseigenschaften, die konsistent mit der therapeutischen Anwendung bei  
kontinuierlicher Gabe sind.

Unzweifelhaft ist die vorgenannte Liste der Anforderungen nicht erschöpfend. Damit ein Wirkstoff für die transdermale Verabreichung zur Verfügung stehen kann, ist die „richtige“ Kombination all dieser Anforderungen wünschenswert.

- 5 Das für die Wirkstoffe vorgenannte gilt in gleicher Weise für die den jeweiligen Wirkstoff enthaltende TTS-Zusammensetzung und deren konstruktiven Aufbau.

10 Üblicherweise handelt es sich bei den Transdermalen Therapeutischen Systemen (TTS) um Pflaster, die mit einer undurchlässigen Deckschicht, einer abziehbaren Schutzschicht und einer wirkstoffhaltigen Matrix oder einem wirkstoffhaltigen Reservoir mit semipermeabler Membran ausgestattet sind. Im ersten Fall werden sie als Matrixpflaster, im zweiten Fall als Membransystem bezeichnet.

15 Für die Deckschicht werden üblicherweise Polyester, Polypropylen, Polyethylen, Polyurethan etc. verwendet, die auch metallisiert oder pigmentiert sein können. Für die abziehbare Schutzschicht kommen u.a. Polyester, Polypropylen oder auch Papier mit Silikon- und/oder Polyethylenbeschichtung in Betracht. Auch Fluoropolymere finden Anwendung.

20 Für die pharmazeutisch bzw. medizinisch üblichen wirkstoffhaltigen Matrices werden vielfach Stoffe auf Basis von Polyacrylat, Silikon, Polyisobutylen, Butylkautschuk, Styrol/Butadien-Copolymerisat oder Styrol/Isopren-Copolymerisat verwendet.

25 Die in Membransystemen verwendeten Membranen können mikroporös oder semipermeabel sein und werden üblicherweise auf Basis eines inerten Polymeren, insbesondere Polypropylen, Polyvinylacetat oder Silikon gebildet.

30 Während die wirkstoffhaltigen Matrixzusammensetzungen selbstklebend sein können, ergeben sich aber auch in Abhängigkeit vom eingesetzten Wirkstoff wirkstoffhaltige Matrices, die nicht selbstklebend sind, so daß als Folge hiervon das Pflaster oder TTS konstruktiv mit einem Overtape versehen werden muß.

Zur Sicherstellung der erforderlichen Fluxrate des Wirkstoffes sind häufig Hautpenetrationenhancer wie aliphatische, cycloaliphatische und/oder aromatisch-aliphatische

Alkohole, jeweils ein- oder mehrwertig und jeweils mit bis zu 8 C-Atomen umfassend, ein Alkohol-/Wasser-Gemisch, ein gesättigter und/oder ungesättigter Fettalkohol mit jeweils 8 bis 18 Kohlenstoffatomen, eine gesättigte und/oder ungesättigte Fettsäure mit jeweils 8 bis 18 Kohlenstoffatomen und/oder deren Ester sowie Vitamine als Zusatz erforderlich.

5

Weiterhin werden häufig Stabilisatoren, wie Polyvinylpyrrolidon,  $\alpha$ -Tocopherolsuccinat, Propylgallat, Methionin, Cystein und/oder Cystein-hydrochlorid, der wirkstoffhaltigen Matrix zugesetzt.

10 Wie die vorgenannte Aufstellung zeigt, sind zahlreiche TTS-Konstruktionen und hierfür verwendete Materialien bekannt. Allerdings sind viele interagierende Erfordernisse zu berücksichtigen, wenn ein Medikament in Form eines TTS einem medizinischen Bedürfnis genügen soll.

15 Die folgenden Problemstellungen sind bei der Entwicklung von wirkstoffhaltigen TTS zu berücksichtigen:

1. Die Hautpermeabilität für den Wirkstoff ist zu niedrig, um die therapeutisch notwendige Penetrationsrate zu erzielen und/oder die Verzögerungszeit („lag-time“) bis zum  
20 Erreichen der therapeutisch erforderlichen Plasmaspiegel ist zu lang, mit der Folge, daß hautpenetrationsbeschleunigende Zusätze verabreicht werden müssen.

2. Die wirkstoffbeladene und ggf. zusätzlich mit Hautpenetrationenhancern beladene Polymermatrix ist bei längerer Lagerung physikalisch nicht stabil. Insbesondere kann  
25 eine Wirkstoffrekristallisation auftreten, die zu einer nicht kontrollierbaren Abnahme der Wirkstofffreisetzungskapazität des TTS führt.

3. Eine hohe Beladung des polymeren Trägerstoffes mit Wirkstoff und/oder Hautpenetrationenhancern erschwert bei selbstklebenden Polymerfilmen die Einstellung optimaler Hafteigenschaften des transdermalen Systems.  
30

4. Die Wirkstoffresorptionsrate sinkt bei Anwendungen über mehrere Tage in nicht akzeptabler Weise ab, so daß zusätzliche Steuerschichten und/oder -komponenten erforderlich sind.

5. Ferner ist aus der Literatur bekannt, daß die zur Penetrationsförderung durch die Haut häufig eingesetzten Fettsäuresester mehrwertiger Alkohole schwankende Qualität und unreine Verschnittmittel aufweisen. Dies führt zu schlecht reproduzierbaren Penetrationsteigerungen (Burkoth et al. 1996, DE 196 22 902 A1).

Die beschriebenen Probleme bedingen daher eine Vielzahl von Ausführungsformen Transdernaler Therapeutischer Systeme, die sich im Stand der Technik auf diesem Gebiet widerspiegeln.

10

DE 196 53 606 A1 beschreibt ein Haft- und Bindemittel für TTS aus jeweils definierten Massenanteilen der Komponenten a) (Meth)acrylatpolymer, das quartäre Ammoniumgruppen aufweisen kann, b) eine organische Di- oder Tricarbonsäure und c) einen Weichmacher, der ein Citronensäuretriester sein kann.

15

Wie die vorgenannte Aufstellung zeigt, sind viele Pflasterkonstruktionen und hierfür verwendete Materialien bekannt. Gleichwohl besteht bis heute für viele in Transdernalen Therapeutischen Systemen verarbeitete Wirkstoffe ein großer Bedarf, TTS zur Verfügung zu stellen, die eine therapeutisch geforderte Wirkstoffabgabe ermöglichen, ohne dabei konstruktiv aufwendig zu sein und in der Gesamtschau ihrer Bestandteile eine optimale Beziehung darstellen. Dies gilt auch für den Wirkstoff Tolterodin, wenn er transcutan verabreicht werden soll.

20

Tolterodin ist die generische Bezeichnung (INN) für das R-Isomer von N,N-Diisopropyl-3-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-3-phenylpropylamin (IUPAC-Bezeichnung (+)-(R)-2-{ $\alpha$ [2-(Diisopropylamino)ethyl]benzyl}4-methylphenol). Als Tolterodin wird im folgenden N,N-Diisopropyl-3-(2-hydroxy-5-ethylphenyl)-3-phenylpropylamin bezeichnet. Soweit die einzelnen Isomere, also das R- oder S-Isomer hiervon oder die razemische Mischung von R- und S-Isomer betroffen sind, sind diese als R-, S- bzw. R,S-Tolterodin bezeichnet.

25

30

Therapeutisch verwendet wird Tolterodin zur Behandlung der instabilen Harnblase verbunden mit den Symptomen imperativer Harndrang, Pollakisurie und Drang-Inkontinenz. Die empfohlene Dosis ist zweimal täglich 2 mg Tolterodin die oral verabreicht werden.

Nach oraler Applikation wird Tolterodin bei der ersten Leberpassage in stark unterschiedlichem Ausmaß metabolisiert. So beträgt die absolute Bioverfügbarkeit von Tolterodin bei langsamen Metabolisierern 65 %, bei schnellen Metabolisierern aber nur 17 %.

5 Da auch der entstehende 5-Hydroxymethyl-Metabolit pharmakologisch aktiv ist, haben die geringeren Tolterodin-Blutspiegel bei den schnellen Metabolisierern keinen Wirkungsverlust im gleichen Umfang zur Folge. Gleichwohl ist es wünschenswert, derartige interindividuelle Schwankungen zu vermeiden und sich hieraus ergebende Wirkungsunterschiede grundsätzlich zu vermeiden. Weiterhin ergeben sich unterschiedliche Plasmaspiegel, wenn die Verabreichung von Tolterodin mit oder ohne Aufnahme von Nahrung erfolgt. Diese Probleme sind durch die transdermale Verabreichung von Tolterodin grundsätzlich vermeidbar, da der Wirkstoff hierbei unter Umgehung des Magen-Darm-Traktes und der ersten Leberpassage direkt dem Blutkreislauf zugeführt wird. Durch transdermale Verabreichung können bei oraler Verabreichung sich ergebende Plasmaschwankungen mit hohen Konzentrationsspitzen vermieden werden, die zu unerwünschten Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Dyspepsie, Erbrechen, Akkomodationsstörungen und Verwirrung führen können. Ebenso können unter die Wirkungsschwelle abfallende Wirkstoffspiegel und unbeabsichtigtes Harnlassen rund um die Uhr vermieden werden. Darüber hinaus ergibt sich durch die Umgehung der ersten Leberpassage eine deutlich geringere Belastung der Leber mit dem Wirkstoff, was insbesondere für Patienten mit vorgeschädigter Leber wie z.B. bei Patienten mit Leberzirrhose wünschenswert ist.

WO 98/03067 A1 lehrt die Verwendung von S-Tolterodin zur Behandlung von Blasenentleerungsstörungen einschließlich der Inkontinenz. Für die Verabreichung des Wirkstoffes wird u.a. auch die transdermale Applikation vorgeschlagen. Eine technische Lehre zur Ausführung der transdermalen Applikation oder ein hierauf gerichtetes Ausführungsbeispiel sind jedoch nicht enthalten.

30 Transdermale Therapeutische Systeme zur Verabreichung von Tolterodin sind im Stand der Technik nicht beschrieben.

Es ist daher Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein TTS für Tolterodin zur Verfügung zu stellen. Das TTS sollte konstruktiv einfach aufgebaut, gut hautverträglich und über

längere Lagerungs- und Applikationsdauer physikalisch und chemisch stabil sein, gute Hafteigenschaften aufweisen und pro Flächeneinheit möglichst viel Wirkstoff an und durch die Haut freisetzen.

- 5 Diese Aufgabe wurde gelöst, indem ein Transdermales Therapeutisches System (TTS) zur transcutanen Verabreichung von Tolterodin zur Verfügung gestellt wird, das eine selbstklebende, schichtförmige Matrixmasse enthält, die ein ammoniogruppenhaltiges (Meth)acrylatcopolymer, mindestens einen Weichmacher und bis zu 25 Gew.-% Tolterodin enthält. Überraschenderweise wird Tolterodin hieraus in so hoher Geschwindigkeit  
10 an und durch die Haut freigesetzt, wie dies für andere Wirkstoffe nur in Verbindung mit Hautdurchdringungsverstärkern bekannt ist. Somit kann die therapeutisch erforderliche Dosierung mit TTS mit kleiner Freisetzungsfläche erfolgen, ohne daß ein erhöhtes Risiko von Hautreizungen durch Hautdurchdringungsverstärkern in Kauf genommen werden muß.

15

Im Sinne der Erfindung werden die Begriffe „mehrere Tage“ und „feste Lösung“ wie folgt verstanden:

- 20 a) „mehrere Tage“: die TTS können zur therapeutischen Anwendung von 1 bis zu 7, vorzugsweise 1 bis 4 Tagen auf die Haut appliziert werden.

- b) „feste Lösung“: der pharmazeutische Wirkstoff liegt in der TTS-Matrix molekular-dispers verteilt vor.

- 25 Nach einer weiteren erfindungsgemäßen Ausführung kann das vorbeschriebene TTS zusätzlich mit Ausnahme der Freisetzungsfläche seiner Tolterodin-haltigen Matrix auf der Haut von einem größeren, jedoch wirkstofffreien Hautpflaster zur Fixierung an der Applikationsstelle (Overtape) umgeben sein.

- 30 Dieser Aufbau bedingt den Vorteil, daß den verschiedenen Hauttypen und Klimazonen Rechnung getragen werden kann. Weiterhin können einerseits die Ko-/Adhäsionseigenschaften des TTS, andererseits die Wirkstofflöslichkeit, Wirkstofflösungsgeschwindigkeit und das Freisetzungsverhalten weitgehend getrennt voneinander optimiert werden.

Bevorzugt enthält die wirkstoffhaltige Matrix R-Tolterodin oder R,S-Tolterodin.

Nach einer weiteren Ausführungsform der Erfindung ist in der Matrixmasse deuteriertes Tolterodin als Wirkstoff enthalten. Deuteriertes Tolterodin liegt vor, wenn in Tolterodin  
5 ein oder mehrere Wasserstoffatome durch dessen Isotop Deuterium ausgetauscht ist. Grundsätzlich kann jedes der in Tolterodin enthaltenen Wasserstoffatome durch Deuterium ersetzt sein. Bevorzugt enthält der Methylsubstituent des Aromaten und/oder dieser Aromate selbst mindestens ein Deuteriumatom.

10 Beispielhaft hierfür genannt ist 2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-[<sup>2</sup>H<sub>3</sub>]methylphenol.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß die Hautpenetrationsgeschwindigkeit von deuteriertem Tolterodin gegenüber nicht deuteriertem Tolterodin, das ohnehin bereits  
15 eine sehr hohe Hautdurchdringungsgeschwindigkeit aufweist, nochmals deutlich erhöht ist.

Nach einer Weiterbildung enthält die Matrixmasse vorzugsweise 10 - 20 Gew.-% Tolterodin.

20

Schließlich kann die Tolterodin-haltige Matrixmasse eine feste Lösung sein.

Die Bildung einer festen Lösung des Tolterodins in dem ammoniogruppenhaltigen (Meth)acrylatpolymeren war nicht vorherzusehen und ist umso überraschender, als viele  
25 Wirkstoffe in Polymeren keine festen Lösungen (mit molekulardisperser Verteilung) bilden, sondern sich in Form fester Teilchen in das jeweilige Polymer einlagern, die elektronenmikroskopisch zu erkennen sind. Im Gegensatz zu festen Lösungen zeigen kristalline Wirkstoffe auch ein Debye-Scherrer-Diagramm.

30 Nach einer weiteren Ausführungsform der Erfindung enthält die Tolterodin-haltige Matrixmasse mindestens einen Zitronensäuretriester. Bevorzugt enthält der Zitronensäuretriester kurzkettige Alkansäuren. Hierbei kommen insbesondere Methansäure, Ethansäure, n-Propansäure, i-Propansäure, n-Butansäure, sek. Butansäure und tert. Butansäure in Betracht.



Nach einer bevorzugten Ausführungsform ist in der Tolterodin-haltigen Matrixmasse Zitronensäure(n)-butylester, Zitronensäureethylester oder eine Mischung hieraus enthalten.

5

Aufgrund der erfindungsgemäßen Zusammensetzung und des konstruktiven Aufbaus des TTS ist es überraschend, daß trotz hoher Wirkstoffkonzentrationen an Tolterodin in der Polymermatrix eine ausreichende physikalische Stabilität des Systems bei Langzeitlagerung gewährleistet ist.

10

Für das als wirkstoffhaltige Polymermatrix verwendete Polymer war nicht zu erwarten, daß unmittelbar nach dem Aufkleben des TTS ein inniger Kontakt zwischen Wirkstoffmatrix und Haut hergestellt ist, der von der Qualität ist, daß ein über mehrere Tage selbständig klebendes TTS resultiert, das sowohl den therapeutischen als auch den gewerblichen, insbesondere den betriebswirtschaftlichen Erfordernissen, genügt.

15

Der Patientencompliance wird damit hervorragend Rechnung getragen.

Wenn man die Ausführungsform mit einem wirkstofffreien Hautpflaster/Overtape wählt, sind nur sehr kleinflächige Hautpflaster mit einem nur wenige mm Breite aufweisenden Kleberand erforderlich.

20

Dies ist sowohl wirtschaftlich als auch bezüglich der Patientencompliance von Vorteil.

25

Nach einer weiteren Ausführungsform der Erfindung weist die Trägerfolie des TTS matrixseitig eine Metaldampf- oder Oxidbeschichtung auf.

Der Aufbau der erfindungsgemäßen TTS ist in Zeichnungen 1 und 2 dargestellt.

30

Zeichnung 1 zeigt die Ausführungsform ohne Overtape, bestehend aus wirkstoffhaltiger Polymermatrix (1), ablösbarer Schutzfolie (5) und Deckfolie (2).

Zeichnung 2 zeigt die Ausführungsform mit Overtape. Zusätzlich zu den in der in Zeichnung 1 dargestellten Ausführungsform enthaltenen Schichten ist ein Overtape bestehend aus Trägerfolie (4) und Adhäsivfilm (3) enthalten.

Das erfindungsgemäße TTS kann nach dem sog. „Lösungsmittel-basierten Verfahren“ hergestellt werden. Hierzu werden Polymer, Wirkstoff und die sonstigen Inhaltsstoffe in einem gemeinsamen Lösungsmittel gelöst und die erhaltene Lösung in dünner Schicht auf einem Träger verteilt. Der beschichtete Träger wird getrocknet, um das in der Polymermatrix enthaltene Lösungsmittel zu entfernen, mit einer weiteren Folie abgedeckt und anschließend in Stücke gewünschter Größe vereinzelt.

Alternativ kann das TTS auch nach dem sogenannten „Hot-melt-Verfahren“ hergestellt werden. Hierzu wird das Polymer aufgeschmolzen, mit dem Wirkstoff sowie den übrigen Hilfsstoffen vermischt, die erhaltene Mischung in dünner Schicht auf eine(n) Träger(folie) (= ablösbare Schutzfolie) verteilt und erkalten lassen. Anschließend wird mit einer weiteren Folie abgedeckt (Deckfolie) und in Stücke gewünschter Größe vereinzelt.

Bevorzugt erfolgt die Herstellung der Tolterodin-haltigen Matrixmasse durch Schmelzextrusion, wobei der wirksame Bestandteil in eine Schmelze aus Polymer und Weichmacher kontinuierlich als Festsubstanz zudosiert wird und die erhaltene wirkstoffhaltige Polymerschmelze sofort nach erfolgter Zudosierung des Wirkstoffs kontinuierlich auf eine ablösbare Schutzschicht in einer Dicke von 0,02 bis 0,5 mm beschichtet wird und das erhaltene 2-Schichtlaminat auf der anderen Matrixseite mit einer Deckschicht versehen wird. Herstellung der wirkstoffhaltigen Matrixmasse und deren weitere Verarbeitung erfolgen vorteilhaft in einem kontinuierlichen und kosteneinsparenden Arbeitsgang mit kurzen Prozeßzeiten. Die thermische Belastung der wirkstoffhaltigen Polymermasse wird auf ein Minimum reduziert, so daß Zersetzungsreaktionen ausgeschlossen sind.

Die Erfindung wird anhand folgender Beispiele erläutert:

#### Beispiel 1

2,52 g Eudragit RS 100, (= Poly (ethylacrylat, methylmethacrylat, trimethylammonioethylmethacrylatchlorid) mit einem molaren Verhältnis der Monomereinheiten von 1:2:0,1)  
1,16 g Tributylcitrat und  
0,65 g R-Tolterodin werden unter Zugabe von  
8,00 g Essigsäureethylester in einem Becherglas durch Rühren gelöst.

Die erhaltene Polymerlösung wird mit einem Streichraker auf eine mit Aluminium bedampfte und beidseitig silikonisierte ca. 100 µm dicke, wieder ablösbare Polyesterfolie (= Trägerfolie) ausgestrichen und 30 Minuten bei 45°C im Umlufttrockenschrank getrocknet, so daß ein Tolterodin-haltiger Polymerfilm mit einem Flächengewicht von 110 g/m<sup>2</sup> resultiert. Dieser wird anschließend mit einer ca. 19 µm dicken Polyesterfolie (= Deckfolie) abgedeckt. Aus dem so erhaltenen 3-schichtig aufgebauten Laminat, bestehend aus ablösbarer Schutzfolie, wirkstoffhaltigem Polymerfilm und Deckfolie werden 5 cm<sup>2</sup> große Transdermale Systeme (TTS) ausgestanzt.

#### **Tolterodin-Fluxmessungen in vitro**

##### Fluxmessungen durch Mäusehaut

Ein TTS mit einer ausgestanzten Fläche von 2,55 cm<sup>2</sup> wird in einer horizontalen Diffusionszelle auf die Hornschichtseite der Bauch- und Rückenhaut haarloser Mäuse fixiert. Unmittelbar anschließend wird die Akzeptorkammer der Zelle mit auf 32°C vortemperierter Phosphat-Pufferlösung (0,066 molar) pH 6,2 luftblasenfrei befüllt und das Freisetzungsmittel auf 32 ± 0,5°C thermostatisiert.

Zu den Probeentnahmezeiten (nach 3, 6, 24, 30, 48, 54 und 72 Stunden) wird das Freisetzungsmittel gegen frisches, auf 32 ± 0,5°C thermostatisiertes Medium ausgetauscht.

##### Fluxmessungen durch Humanhaut

Die Prüfung erfolgte in einer Durchflußzelle nach der von Tiemessen (Harry L.G.M. Tiemessen et al., Acta Pharm. Technol. 34 (1988), 99-101) beschriebenen Methode an frisch präparierter, ca. 200 µm dicker Humanhaut, die zur Akzeptorseite hin auf einer Silikonmembran aufliegt (Akzeptormittel: Phosphatpufferlösung (0,066 molar) pH 6,2; thermostatisiert auf 32 ± 0,5°C).

Die Probeentnahmen erfolgten nach 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 45, 48, 51, 54, 57, 60, 63, 66, 69 und 72 Stunden.

Der Gehalt an R-Tolterodin Base im Freisetzungs- bzw. Akzeptormedium bei den Humanhautpermeationsuntersuchungen wird mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie unter den nachfolgend aufgeführten Bedingungen bestimmt.

Stationäre Phase: C<sub>8</sub>-Umkehrphase, 3,9 x 150 mm, 5 µm; Säulentemperatur:

- 5 Raumtemperatur; Eluent: 700 Volumenteile Natriumdihydrogenphosphatpuffer (0,05 mol) pH 3,0, 300 Volumenanteile Acetonitril; Detektion: UV bei 220 nm; Flußrate: 1,2 ml/min; Injektionsvolumen: 50 µl bei 15°C.

Die Ergebnisse der Untersuchungen für Beispiel 1 sind in Tabelle 1 dargestellt.

10

Tabelle 1:

R-Tolterodin Base Fluxraten durch exzidierte Hautpräparation (Beispiel 1, Ch.-B. INZ 006)

	Gehalt an R-Tolterodin-Base [Gew.-%]	Mittlerer kumulativer Flux [µg/cm <sup>2</sup> ] nach		
		24 h	48 h	72 h
Mäusehaut (n = 4)	15,0	524,2	849,0	1036,4
Humanhaut (n = 3)	15,0	130,5	460,1	731,0

15

### Beispiel 2

9,71 g Eudragit RS 100, (=Poly (ethylacrylat, methylmethacrylat, trimethylammonio-ethylmethacrylatchlorid) mit einem molaren Verhältnis der Monomereinheiten von

20

1:2:0,1)

4,76 g Tributylcitrat und

2,50 g (R,S)-Tolterodin werden unter Zugabe von

32,00 g Essigsäureethylester in einem Becherglas durch Rühren gelöst.

25

Die erhaltene Polymerlösung wird mit einem Streichraker auf eine mit Aluminium bedampfte und beidseitig silikonisierte ca. 100 µm dicke, wieder ablösbare Polyesterfolie

(= Trägerfolie) ausgestrichen und 30 Minuten bei 45°C im Umlufttrockenschrank getrocknet, so daß ein Tolterodin-haltiger Polymerfilm mit einem Flächengewicht von 125 g/m<sup>2</sup> resultiert. Dieser wird anschließend mit einer ca. 19 µm dicken Polyesterfolie (= Deckfolie) abgedeckt. Aus dem so erhaltenen 3-schichtig aufgebauten Laminat, bestehend aus wieder ablösbarer Schutzfolie, wirkstoffhaltigem Polymerfilm und Deckfolie werden 5 cm<sup>2</sup> große TTS ausgestanzt.

### **Tolterodin-Fluxmessungen in vitro**

#### **10 Fluxmessungen durch Mäusehaut**

Ein TTS mit einer ausgestanzten Fläche von 2,55 cm<sup>2</sup> wird in einer horizontalen Diffusionszelle auf die Hornschichtseite der Bauch- und Rückenhaut haarloser Mäuse fixiert. Unmittelbar anschließend wird die Akzeptorkammer der Zelle mit auf 32°C vortemperierter Phosphat-Pufferlösung (0,066 molar) pH 6,2 luftblasenfrei befüllt und das Freisetzungsmittel auf 32 ± 0,5°C thermostatisiert.

Zu den Probeentnahmezeiten (nach 3, 6, 24, 30, 48, 54 und 72 Stunden) wird das Freisetzungsmittel gegen frisches, auf 32 ± 0,5°C thermostatisiertes Medium ausgetauscht.

#### **20 Fluxmessungen durch Humanhaut**

Die Prüfung erfolgte in einer Durchflußzelle nach der von Tiemessen (Harry L.G.M. Tiemessen et al., Acta Pharm. Technol. 34 (1988), 99-101) beschriebenen Methode an frisch präparierter, ca. 200 µm dicker Humanhaut, die zur Akzeptorseite hin auf einer Silikonmembran aufliegt (Akzeptormittel: Phosphatpufferlösung (0,066 molar) pH 6,2; thermostatisiert auf 32 ± 0,5°C).

Die Probeentnahmen erfolgten nach 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 45, 48, 51, 54, 57, 60, 63, 66, 69 und 72 Stunden.

Der Gehalt an (R,S)-Tolterodin Base im Freisetzung- bzw. Akzeptormittel bei den Humanhautpermeationsuntersuchungen wird mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie unter den nachfolgend aufgeführten Bedingungen bestimmt.  
Stationäre Phase: C<sub>8</sub>-Umkehrphase, 3,9 x 150 mm, 5 µm; Säulentemperatur:

Raumtemperatur; Eluent: 700 Volumenteile Natriumdihydrogenphosphatpuffer (0,05 mol) pH 3,0, 300 Volumenanteile Acetonitril; Detektion: UV bei 220 nm; Flußrate: 1,2 ml/min.; Injektionsvolumen: 50 µl bei 15°C.

- 5 Die Ergebnisse der Untersuchungen für Beispiel 2 sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2:

(R,S)-Tolterodin Base Fluxraten durch exzidierte Hautpräparation (Beispiel 2, Ch.-B. INZ 007)

10

	Gehalt an (R,S) Tolterodin-Base [Gew.-%]	Mittlerer kumulativer Flux [µg/cm <sup>2</sup> ] nach		
		24 h	48 h	72 h
Mäusehaut (n = 4)	15,0	648,8	1110,4	1302,0
Humanhaut (n = 4)	15,0	208,4	718,9	1219,4

### Beispiel 3

- 15 9,71 g Eudragit RS 100, (=Poly (ethylacrylat, methylmethacrylat, trimethylammonio-ethylmethacrylatchlorid) mit einem molaren Verhältnis der Monomereinheiten von 1:2:0,1)  
4,76 g Tributylcitrat und  
2,50 g R-(+)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-4- [<sup>2</sup>H<sub>3</sub>]methylphenol(R-(D<sub>3</sub>)-  
20 Tolterodin) werden unter Zugabe von  
32,00 g Essigsäureethylester in einem Becherglas durch Rühren gelöst.

- Die erhaltene Polymerlösung wird mit einem Streichraker auf eine mit Aluminium be-  
dampfte und beidseitig silikonisierte ca. 100 µm dicke, wieder ablösbare Polyesterfolie  
25 (= Trägerfolie) ausgestrichen und 30 Minuten bei 45°C im Umlufttrockenschrank ge-  
trocknet, so daß ein Tolterodin-haltiger Polymerfilm mit einem Flächengewicht von  
125 g/m<sup>2</sup> resultiert. Dieser wird anschließend mit einer ca. 19 µm dicken Polyesterfolie

(= Deckfolie) abgedeckt. Aus dem so erhaltenen 3-schichtig aufgebauten Laminat, bestehend aus wieder ablösbarer Schutzfolie, wirkstoffhaltigem Polymerfilm und Deckfolie werden 5 cm<sup>2</sup> große TTS ausgestanzt.

## 5 Tolterodin-Fluxmessungen in vitro

### Fluxmessungen durch Mäusehaut

Ein TTS mit einer ausgestanzten Fläche von 2,55 cm<sup>2</sup> wird in einer horizontalen Diffusionszelle auf die Hornschichtseite der Bauch- und Rückenhaut haarloser Mäuse fixiert.

- 10 Unmittelbar anschließend wird die Akzeptorkammer der Zelle mit auf 32°C vortemperierter Phosphat-Pufferlösung (0,066 molar) pH 6,2 luftblasenfrei befüllt und das Freisetzungsmittel auf 32 ± 0,5°C thermostatisiert.

- 15 Zu den Probeentnahmezeiten (nach 3, 6, 24, 30, 48, 54 und 72 Stunden) wird das Freisetzungsmittel gegen frisches, auf 32 ± 0,5°C thermostatisiertes Medium ausgetauscht.

- 20 Der Gehalt an R-(D<sub>3</sub>)-Tolterodin Base im Freisetzungsmittel- bzw. Akzeptormittel bei den Mäusehautpermeationsuntersuchungen wird mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie unter den nachfolgend aufgeführten Bedingungen bestimmt. Stationäre Phase: C<sub>8</sub>-Umkehrphase, 3,9 x 150 mm, 5 µm; Säulentemperatur: Raumtemperatur; Eluent: 700 Volumenteile Natriumdihydrogenphosphatpuffer (0,05 mol) pH 3,0, 300 Volumenanteile Acetonitril; Detektion: UV bei 220 nm; Flußrate: 1,2 ml/min.; Injektionsvolumen: 50 µl bei 15°C.

25

### Fluxmessungen durch Humanhaut

- Die Prüfung erfolgte in einer Durchflußzelle nach der von Tiemessen (Harry L.G.M. Tiemessen et al., Acta Pharm. Technol. 34 (1988), 99-101) beschriebenen Methode an frisch präparierter, ca. 200 µm dicker Humanhaut, die zur Akzeptorseite hin auf einer Silikonmembran aufliegt (Akzeptormittel: Phosphatpufferlösung (0,066 molar) pH 6,2; thermostatisiert auf 32 ± 0,5°C).
- 30

Die Probeentnahmen erfolgten nach 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 45, 48, 51, 57, 60, 63, 66, 69 und 72 Stunden.

Der Gehalt an R-(D<sub>3</sub>)-Tolterodin Base im Freisetzungs- bzw. Akzeptormedium bei den Humanhautpermeationsuntersuchungen wird mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie unter den nachfolgend aufgeführten Bedingungen bestimmt.

Stationäre Phase: C<sub>8</sub>-Umkehrphase, 3,9 x 150 mm, 5µm; Säulentemperatur:

- 5 Raumtemperatur, Eluent: 700 Volumenteile Natriumdihydrogenphosphatpuffer (0,05 mol) pH 3,0, 300 Volumenanteile Acetonitril, Detektion: UV bei 220 nm; Flußrate: 1,2 ml/min; Injektionsvolumen: 50 µl bei 15°C.

Die Ergebnisse der Untersuchungen sind für Beispiel 3 in Tabelle 3 dargestellt.

10

Tabelle 3:

R-(D<sub>3</sub>)-Tolterodin Base Fluxraten durch exzidierte Hautpräparation (Beispiel 3, Ch.-B. INZ 013)

	Gehalt an R-(D <sub>3</sub> )- Tolterodin-Base [Gew.-%]	Mittlerer kumulativer Flux [µg/cm <sup>2</sup> ] nach		
		24 h	48 h	72 h
Mäusehaut (n = 4)	15,0	872,0	1388,4	1737,4
Humanhaut (n = 3)	15,0	165,9	490,8	784,2

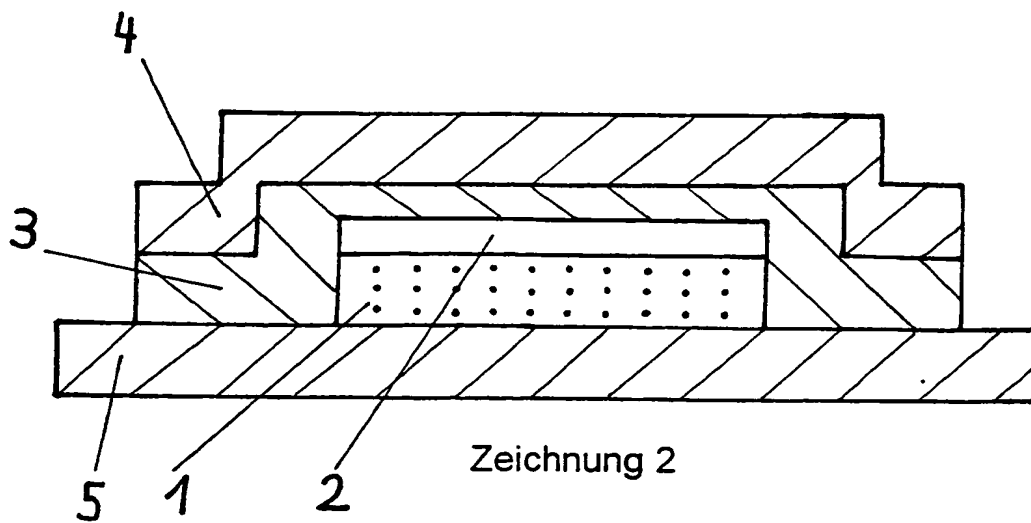
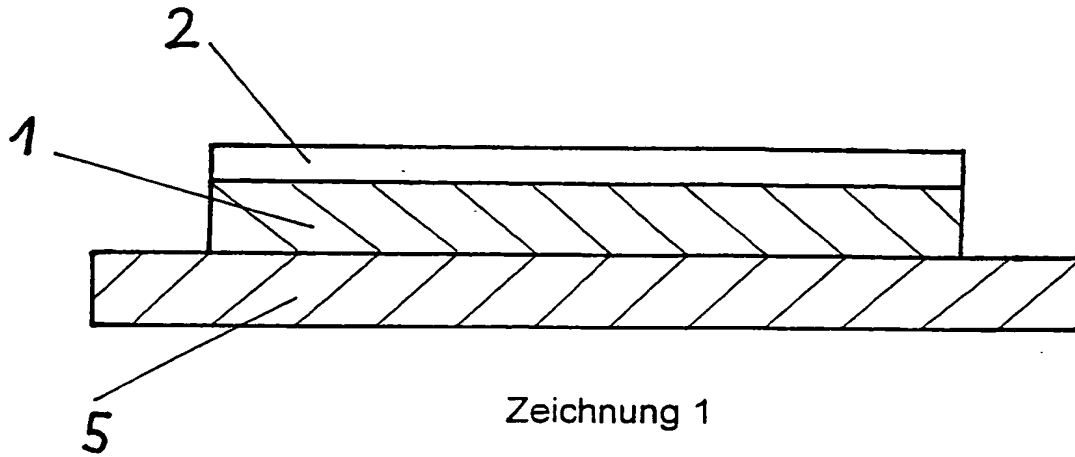
15



Patentansprüche

1. Transdermales Therapeutisches System (TTS) zur transcutanen Verabreichung von Tolterodin über mehrere Tage, dadurch gekennzeichnet, daß das TTS eine  
5 selbstklebende, schichtförmige Matrixmasse aufweist, die ein ammoniogruppenhaltiges (Meth)acrylatcopolymer, mindestens einen Weichmacher und bis zu 25 Gew.-% Tolterodin enthält.
2. Transdermales Therapeutisches System (TTS) zur transcutanen Verabreichung von Tolterodin über mehrere Tage mit einer Fixierungshilfe für das TTS auf der  
10 Haut, dadurch gekennzeichnet, daß das TTS eine selbstklebende, schichtförmige Tolterodin-haltige Matrixmasse aufweist, die ein ammoniogruppenhaltiges (Meth)acrylat-copolymer, mindestens einen Weichmacher und bis zu 25 Gew.-% Tolterodin enthält und dieses, mit Ausnahme seiner Freisetzungsfläche, an der  
15 Applika-tionsstelle von einem größeren wirkstofffreien Pflaster zur Fixierung an der Haut umgeben ist.
3. TTS nach Ansprüchen 1-2, dadurch gekennzeichnet, daß die wirkstoffhaltige Ma-  
trixmasse (R,S)-Tolterodin oder R-Tolterodin enthält.  
20
4. TTS nach Ansprüchen 1-3, dadurch gekennzeichnet, daß die wirkstoffhaltige Matrixmasse deuteriertes Tolterodin enthält.
5. TTS nach Ansprüchen 1-4, dadurch gekennzeichnet, daß die Tolterodin-haltige  
25 Matrixmasse eine feste Lösung ist.
6. TTS nach Ansprüchen 1-5, dadurch gekennzeichnet, daß die Tolterodin-haltige Matrixmasse mindestens einen Zitronensäuretriester als Weichmacher enthält.
- 30 7. TTS nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß als Weichmacher Zitronensäuretributylester alleine oder in Mischung mit Zitronensäuretriethylester enthalten ist.

8. TTS nach Ansprüchen 1-7, dadurch gekennzeichnet, daß die Trägerfolie matrixseitig eine Metaldampf- oder Oxidbeschichtung aufweist.



**THIS PAGE BLANK (USPTO)**